

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR

409

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ANDRÉ FOURCADE

Externe des Hopitaux

né à Orléans le 30 Novembre 1901

LE TRAITEMENT
ARSENO-BISMUTHIQUE

DE LA

SYPHILIS PRÉCOCE

(Travail de la Consultation du soir de la Charité)

Président : M. le Professeur JEANSELME

PARIS

Imprimerie Scientifique et Commerciale

4, Rue Félix-Faure,

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ANDRÉ FOURCADE

Externe des Hopitaux

né à Orléans le 30 Novembre 1901

LE TRAITEMENT
ARSENO-BISMUTHIQUE

DE LA

SYPHILIS PRÉCOCE

(Travail de la Consultation du soir de la Charité)

Président : M. le Professeur JEANSELME

PARIS

Imprimerie Scientifique et Commerciale

4, Rue Félix-Faure,

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS



Le Doyen : M. ROGER

I. — PROFESSEURS

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	N.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N.
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	N.
Clinique médicale	GILBERT
	BEZANÇON
	ACHARD
	WIDAL
	MARFAN
	NOBÉCOURT
Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance	H. CLAUDE
Clinique des maladies des enfants	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux	DELBET
Clinique des maladies infectieuses	HARTMANN
Clinique chirurgicale	LEJARS
	GOSSET
	TERRIEN
Clinique ophtalmologique	LEGUEU
Clinique urologique	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	JEANNIN
	J.-L. FAURE
Clinique gynécologique	OMBREDANNE
Clinique chirurgicale infantile	VAQUEZ
Clinique thérapeutique	SEBILEAU
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	DUVAL
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT
Clinique de Propédeutique	ROUVIÈRE
Professeur sans chaire	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI. . . . Pathologie médicale.
 ALGLAVE. . . . Pathologie chirurgicale
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BASSET. . . . Pathologie chirurgicale
 BUSQUET. . . . Pharmacologie et ma-
 tière médicale
 BINET. Physiologie.
 BLANCHETIERE Chimie biologique.
 BRANCA. . . . Histologie.
 BRULE. Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale
 CHAMPY. . . . Histologie.
 CHIRAY. . . . Pathologie médicale.
 CLERC. Pathologie médicale.
 DEBRE. Hygiène.
 I. de JONG. . . Anatomie pathologique
 DUVOIR. . . . Médecine légale.
 ÉCALLE. . . . Obstétrique.
 FIESSINGER. . Pathologie médicale.
 FOIX. Pathologie médicale.
 GARNIER. . . . Pathologie expériment
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER. Urologie.
 HOVELACQUE. Anatomie.

MM.

JOYEUX. Parasitologie.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LARDENNOIS. . Pathologie chirurgicale
 LE LORIER. . . . Obstétrique.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVY-SOLAL. . . Obstétrique.
 LHERMITTE. . . Pathologie mentale.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . . Pathologie chirurgicale
 METZGER. . . . Obstétrique.
 MOCQUOT. . . Pathologie chirurgicale
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale
 MOURE. Pathologie chirurgicale
 MULON. Histologie.
 PHILIBERT. . . Bactériologie.
 RIBIERRE. . . Pathologie médicale.
 RICHET Fils. . Physiologie.
 TANON. Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . . Obstétrique.
 VERNE. Histologie.
 VILLARET. . . Pathologie médicale.
 VELTER. Ophtalmologie

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT. . . Pathologie médicale
 GUENIOT. . . . Obstétrique.

M. RETTERER. . . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
AUVRAY. Clinique chirurgicale.	LÉRI. Clinique médicale.
CHEVASSU. Clinique chirurgicale.	LÉPER. Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.	PROUST. Clinique chirurgicale.
LEREBoullet. . Clinique médicale in- fantile	RATHERY. Clinique médicale.
	SCHWARTZ. . . . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédi- que pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance.*

Meis et Amicis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SEZARY

Professeur agrégé
Médecin de l'Hôpital Broca,

Qui nous a inspiré ce travail.
Avec toute notre gratitude
pour les précieux enseignements
qu'il nous prodigua toujours
avec la plus grande amabilité.

A tous nos Maîtres des Hôpitaux.

AVANT-PROPOS

Nous nous proposons d'exposer dans ce travail, en nous basant sur des observations cliniques, les résultats thérapeutiques obtenus par l'emploi de la médication arséno-bismuthique dans le traitement de la syphilis aux périodes primaire et secondotertiaire.

Nous envisagerons, comment on est arrivé, en s'appuyant sur des données expérimentales concluantes, à réaliser la transition entre les premiers traitements conjugués anti-syphilitiques et l'association thérapeutique actuelle.

Nous en préciserons les raisons d'être, la réalisation pratique et la technique rationnelle; nous consacrerons un chapitre à l'étude des inconvénients qu'elle est susceptible de présenter, et nous essaierons de dégager de nos observations les résultats obtenus par les partisans de cette méthode dont nous nous appliquerons, en conclusion, à faire ressortir la supériorité dans le traitement d'attaque des syphilis précoces.

INTRODUCTION

Depuis l'époque où les médecins ont connu deux médications actives contre la syphilis, l'idée leur est naturellement venue de les associer, de façon à obtenir une thérapeutique plus efficace et les traitements mixtes, qu'ils soient conjugués ou alternés, ont existé du jour où s'est révélée l'action spécifique anti-syphilitique de deux médicaments.

Lorsque les syphiligraphes employaient des produits à action lente, comme le mercure et l'iodure, ils avaient en effet constaté les avantages énormes qu'il y avait à les conjuguer, et il suffit de se rappeler les services rendus à la fin du XIX^e siècle par le sirop de Gibert que vulgarisa Fournier et la solution de Donovan-Ferari employée à l'étranger. Ce furent les premiers traitements mixtes et n'importe quel autre, à la suite de ceux-là, ne pouvait avoir qu'un but principal qui était d'obtenir une action plus intensive, et une indication primordiale, celle d'intervenir dans des cas où les traitements simples demeuraient insuffisants.

On a donc été, de tout temps, sollicité d'employer une médication associée de façon à frapper plus vite et plus fort. Et cela, même à l'époque où l'on crut posséder des médicaments beaucoup plus efficaces que ne l'étaient l'iode et le mercure du début; nous voulons parler, non seulement de l'époque où, grâce à la méthode des injections intra-musculaires, on a pu obtenir de meilleurs résultats de la médication mercurielle, mais encore de celle où Ehrlich découvrit et expérimenta son 606. On crut que l'arsenic allait suffire seul, il y eut, à ce moment un engouement général, compréhensible, pour le nouveau produit et l'on s'imagina qu'il allait, à lui seul, être suffisant pour traiter la syphilis. Mais cet enthousiasme pour le dogme de la « thérapia sterilisans magna » dura peu. et l'on s'aperçut que le salvarsan n'était réellement efficace qu'à des doses élevées, subtoxiques ou même toxiques et que, par conséquent, l'on ne pouvait impunément atteindre. Mais alors, en se confinant dans les doses faibles ou moyennes, on n'obtenait pas tous les effets que l'on était en droit d'attendre de cette médication et l'on exposait le malade à un simple blanchiment, c'est-à-dire à des récides à plus ou moins brève échéance. D'autre part, les tréponèmes de certaines lésions se montraient réfractaires à l'action des arséno-benzènes et cette « arsénorésistance » jointe à la toxicité du 606 furent les raisons qui obligèrent les médecins à renoncer aux espoirs de traitement unique qu'ils avaient pu fonder sur la découverte d'Ehrlich. On revint donc à la ligne de conduite primitive, avec cette nuance que cette fois on disposait, pour le traitement mixte, d'un corps beaucoup plus actif que

ne l'était l'iodure, et des syphiligraphes français, M. Ravaut, M. Brocq, parmi les premiers, pour obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques, adjoignirent au traitement arsenical des injections mercurielles. Ainsi fut créé le traitement mixte conjugué arséno-mercuriel qui consistait, non pas à administrer alternativement les deux médicaments, mais à les injecter en même temps.

Cette méthode ne fut pas universellement adoptée et un certain nombre de syphiligraphes, en particulier, M. Sézary, ne l'utilisèrent que rarement, pensant que l'appoint apporté par le mercure à l'arsenic était vraiment faible. Ils préférèrent réserver le mercure pour compléter l'action des arséno-benzènes, lorsque ceux-ci administrés en plusieurs mois, en plusieurs séries, avaient donné tous les effets dont ils paraissaient capables.

Lorsqu'à la suite des travaux de Balzer, en 1889, de Sauton et Robert qui, en 1916, avaient entrevu l'action tréponémicide du bismuth, on fut amené par les recherches expérimentales de MM. Sazerac et Levaditi, confirmées par les observations cliniques de MM. L. Fournier et Guénot, à utiliser cette thérapeutique, un certain nombre d'auteurs saisirent tout l'intérêt qu'il y aurait à associer l'action des composés bismuthiques qui se montrait si puissante, à celle des arséno-benzènes dont l'activité thérapeutique demeurait cependant supérieure.

Mais rien ne pouvait permettre, *a priori*, de conclure que, de même que l'association de l'arsenic et du mercure était praticable, celle de l'arsenic et du bismuth ne comportait pas d'inconvénients; et du fait que la première association était parfaitement tolérée par l'organisme, il

ne s'ensuivait pas que l'arsenic pût être employé sans dangers, associé au bismuth. Une telle déduction aurait été peu scientifique, et les analogies en matière de chimiothérapie, doivent céder le pas à l'expérimentation.

Ce serait donc une erreur de croire, comme le prétend M. Richon dans son travail sur « Les étapes du traitement mixte conjugué », que la pratique du traitement arséno-bismuthique est née de l'expérience du traitement arséno-mercuriel. Des travaux ont été faits, dont on verra la relation plus loin, par MM. Sézary et Pomaret, en 1921, sur la possibilité d'abord, et la réalisation ensuite, de cette méthode qui ne fut employée par eux, qu'après qu'ils eurent acquis la certitude qu'elle ne présentait que des avantages.

Dès qu'avait été démontrée l'action tréponémicide puissante de la médication bismuthique, les syphiligraphes qui l'avaient utilisée n'avaient pas été sans remarquer qu'elle provoquait parfois des complications buccales d'une soudaineté et d'une gravité qui les avaient frappés. Cette stomatite, causée par la symbiose fuso-spirillaire comme toute les stomatites toxiques, devait donc être curable par les arséno-benzènes, quel que soit leur mode d'introduction : voie veineuse, voie sous-cutanée, ou simple application locale. MM. Sézary et Pomaret ont pensé, à cette époque, en associant l'arsenic au bismuth, non seulement faire un traitement d'attaque complet et éviter l'écueil des arséno-résistances, mais encore réaliser la prophylaxie de ces accidents buccaux. Il sera établi, au cours de ce travail, que l'arsenic administré simultanément avec le bismuth n'empêche pas toujours la stomatite

de se produire, comme pouvaient cependant le laisser espérer les résultats concluants des premiers essais.

Les premiers sels de bismuth qui furent utilisés en 1921 étaient des sels solubles : tartro-bismuthate en suspension huileuse (trépol), tartro-bismuthate de potassium et de sodium ou luatol, auxquels s'ajouta bientôt le bismuth-métal précipité en milieu isotonique (néo-trépol). Les essais des auteurs précités commencèrent dès la vulgarisation de ces sels, avant même que ne soient apparues en 1922, les préparations insolubles à la base d'hydroxyde de bismuth et d'iodo-bismuthate de quinine qui furent utilisées à cette époque par d'autres expérimentateurs et en particulier M. Ravaut.

Ehrlich avait fait connaître en 1912 un nouvel arsénobenzène qui promettait d'être moins toxique que le salvarsan et plus efficace contre les spirochétoses animales. C'est le dioxidiamino-arsénobenzyl-mono méthylène — sulfoxylate de sodium, 914, néosalvarsan ou novarsénobenzol.

Ce corps présentait sur le 606 un avantage important : il était neutre et non acide, facilement soluble dans l'eau distillée. Sa manipulation était donc plus simple que celle du 606, puisqu'on n'avait pas besoin d'alcaliniser la solution. M. Ravaut a apporté à cette époque une simplification précieuse à son emploi : il a montré que des solutions concentrées du produit pouvaient être injectées dans les veines sans provoquer d'incidents. Cette méthode a apporté un progrès considérable à la technique opératoire et, grâce à elle, ce produit a rapidement pris le pas sur le 606.

C'est ainsi qu'au moment où apparurent les composés

bismuthiques et où fût révélée leur efficacité, on disposait d'une médication arsenicale beaucoup plus utilisable, et dont la pratique était beaucoup, plus au point que le 606.

Ehrlich et Karrer en 1913, partant de ce principe que les composés arsénicaux mis en présence des sels solubles de métaux lourds fixent ces métaux soit sur leurs molécules d'arsenic (par suite de l'affinité résiduelle de l'arsénoïque), soit sur les fonctions OH et NH₂, avaient combiné le 606 avec le chlorure de bismuth et obtenu un dérivé arséno-bismuthique.

Mais il fut rapidement démontré que les combinaisons arséno-bismuthiques possédaient une instabilité qui rendait leur utilisation thérapeutique illusoire. Il était même impossible de conserver longtemps ces préparations, bien qu'elles soient tenues à l'abri de la lumière en ampoules scellées et ce dérivé instable ne fut jamais appliqué à la thérapeutique, d'autant plus qu'il fut découvert bien avant que le bismuth ait été utilisé dans le traitement de la syphilis.

Il ne restait qu'une voie d'ouverte aux expérimentateurs désireux d'associer l'arsenic et le bismuth, elle consistait à faire la combinaison extemporanément, au moment de l'injection, dans la seringue même, en y aspirant une ampoule de chacun des deux produits. Nous verrons comment on passa de cette pratique à celle qui consiste à faire deux injections différentes, simultanées ou non et avant d'étudier les résultats obtenus au début de cette méthode, nous allons rappeler rapidement le protocole des expériences qui permirent aux syphiligraphes d'appliquer à l'homme, en connaissance de cause, la médication bismuthique conjuguée avec la cure arsenicale.

Bases expérimentales

Avant d'utiliser chez l'homme l'association arsenico bismuthique, MM. Sézary et Pomaret se sont livrés en 1921 à des recherches expérimentales et ont étudié la toxicité du produit chez l'animal par la voie veineuse. Ils ont utilisé des lapins de poids différents, auxquels ils ont injecté de l'arsenic et du bismuth, la quantité de bismuth employée, étant proportionnelle au poids de l'animal. A titre de comparaison, leurs expériences ont porté simultanément sur des lapins soumis uniquement à des injections de sels solubles de bismuth et sur des lapins recevant en même temps une injection d'un mélange d'arsenic et de bismuth. Le produit arsenical employé était l'épar-séno à la dose de 12 cgr. 5, dose habituellement injectée chez l'homme.

Ces expériences n'ont jamais été publiées. Leurs auteurs nous les ayant communiquées, ce sont elles que nous allons résumer ici.

MM. Sézary et Pomaret ont pratiqué sur 11 lapins des injections intraveineuses de tartro-bismuthate de potassium et de sodium, et sur un nombre égal d'animaux. les mêmes injections mais en y ajoutant une dose d'épar

séno constante quel que soit le poids du lapin, et arrêtée à 12,5 centigrammes.

Avant de résumer en un tableau que l'on trouvera plus loin les résultats comparatifs de ces expériences, nous allons rapporter les protocoles de quelques-unes d'entre elles et exposer les phénomènes qui ont été observés chez les animaux.

I — *Le lapin N° 14*, pesant 1880 grammes, reçoit une injection intraveineuse de 25 cgr. de bismuth, soit 2 cc. de tartrato-bismuthate dilués dans 1005 d'eau physiologique. Cette dose est calculée sur la base de 13 cgr. de bismuth par kilog. d'animal.

L'injection est poussée en 18 secondes. On constate 17 secondes après la fin de l'injection, l'apparition d'une paraplégie avec secousses convulsives. L'animal est dyspnéique, affaissé sur ses pattes de devant qui sont en abduction, très écartées ; les pupilles sont très dilatées. Après 8 minutes la paraplégie disparaît, l'animal va mieux, mais rapidement la dyspnée revient, le lapin ne fuit pas si on le pousse du pied.

L'animal meurt à la 40^e heure.

II — *Le lapin K*, pesant 1640 grammes, reçoit une injection de 25 cgr. de bismuth ; soit 15 cgr. par kilog. L'injection est poussée en 22 secondes. La mort survient immédiatement avec quadriplégie et crises épileptiformes. Les pupilles sont dilatées.

III. — *Le lapin N° 8*, pesant 2090 grammes, reçoit 31 cgr. de bismuth soit 15 cgr. par kilog. L'injection intraveineuse est poussée en 20 secondes et l'on ne constate aucun accident évident.

La mort survient 40 heures après.

IV. — *Le lapin N° 13* pesant 1785 grammes, reçoit 26 cgr. de bismuth, soit toujours 15 cgr. par kilog. L'injection est poussée en 17 secondes. Il apparaît aussitôt après, une paraplégie de quelques secondes, puis l'animal peut marcher de nouveau, quoique dyspnéique. Les pupilles sont modérément dilatées.

Mort 40 heures après.

V. — *Le lapin N° 15*, pesant 1715 grammes, reçoit 18 cgr. de bismuth par kilog., soit 30 cgr. de tartro-bismuthate. Dès la fin de l'injection qui est poussée en 17 secondes, l'animal présente des convulsions, des mouvements de rétropulsion.

A cette période, les pupilles ne sont pas dilatées.

La dyspnée apparaît; il n'y a pas de paraplégie, mais si on pousse l'animal, il se met en marche difficilement. Après 5 minutes il se promène et semble remis.

Il meurt une demi heure après.

VI. — *Le lapin N° 16* pesant 2160 grammes, reçoit 43 cgr. de bismuth, soit 20 cgr. par kilog. L'injection est poussée en 27 secondes.

Aussitôt après, on constate une paraplégie avec convulsions et tremblement, de la dyspnée, une dilatation des pupilles. L'animal reste sur le flanc pendant 4 minutes, puis il se remet sur ses pattes et peut marcher.

Il meurt dans la nuit suivant l'expérience.

VII. — *Le lapin N° 17* pesant 1535 grammes, reçoit une injection intra-veineuse comprenant 23 cgr. de bismuth, soit 15 cgr. par kilo et 12,5 cgr. d'arsenic sous la forme éparseno mélangés dans la même seringue. L'injection est poussée en 23 secondes. Après 5 secondes apparaissent des convulsions fortes, il n'y a pas de paraplégie,

les pupilles ne sont pas dilatées ; puis l'animal se remet. Il présente 7 minutes après, de la diarrhée, il se recroqueville et meurt en une demi heure.

VIII. — *Le lapin N° 20* pesant 1235 grammes reçoit 15 cgr. de bismuth par kilog. et une ampoule d'éparseno. Aussitôt après l'injection qui est poussée en 20 secondes, apparaît une paraplégie. L'animal présente des convulsions, ses pupilles redeviennent normales, il respire de nouveau et se met sur le flanc. Il lui est impossible de se tenir sur ses pattes, de nouvelles convulsions apparaissent et l'animal est mort 14 minutes après l'injection.

IX. — *Le lapin L.* pesant 1520 grammes, reçoit une ampoule du mélange habituel, préparée depuis 48 heures.

L'injection est poussée en 30 secondes et l'animal meurt immédiatement avec convulsions.

X. — *Le lapin M.*, pesant 1540 grammes, reçoit 23 centigrammes de bismuth et une ampoule d'éparseno.

Aussitôt après l'injection apparaît une paraplégie postérieure et l'animal meurt.

Tels sont les phénomènes observés sur les lapins ayant reçu les plus fortes doses de bismuth. Voici le tableau qui résume l'ensemble des résultats constatés chez les 22 animaux sur lesquels ont porté les expériences.

Il y a lieu de tenir compte du fait que les doses d'arsenic qui ont été employées chez les lapins étaient des doses très toxiques puisqu'elles représentaient le poids d'arsenic habituellement injecté à l'homme.

Nous voyons, par ces résultats, que la toxicité de la combinaison arséno-bismuthique n'est pas plus grande que celle du composant bismuthique employé isolément. Ce n'est qu'à la suite de ces travaux que MM. Sézary et Pomaret se sont crus autorisés à appliquer à l'homme cette thérapeutique efficace.

(1) Dans toutes ces expériences, le produit bismuthique, quand il a été injecté seul, a été dilué et chaque injection représentait en volume 4 cc. ; quant au mélange arséno-bismuthique, il a toujours été réalisé extemporanément, dans la même seringue et se réduisait, par conséquent, à une injection unique.

BISMUTH (1)

Animal	Poids	Dose par Kgr	Résultat
a	1870 gr	5 cgr	Rien
b	1495 gr	6.2	Rien
14	1880 gr	13 cgr	Rien
c	1452 gr	13.7	Mort
e	1495 gr	13.3	Mort
d	1290 gr	13.4	Mort 18 jours après paraplégie
k	1640 —	15	Mort
8	2090 —	15	Normal
13	1785 —	15	Normal après paraplégie
19	1495 —	15	Normal
15	1715 —	18	Mort

ARSÉNO-BISMUTH

(Chaque lapin a reçu en plus de la dose de bismuth évaluée dans ce tableau, une injection d'ép arsénio représentant 12 cgr 5 d'arsenic.)

Animal	Poids	Dose par Kgr	Résultat
g	3320 gr	3 cgr	Normal Survit 1 mois après
f	3052 gr	3.2	Normal après parésie
h	3070 gr	6.5	Normal survit
l	4055 gr	10 cgr	Mort
f	3052 gr	10	Normal

Seconde expérience

j	1620 —	13.1	Survit
i	1520 —	15 —	Mort
m	1450 —	15 —	Mort
20	1250 —	15 —	Mort
17	1535 —	15 —	Mort
16	2060 —	20 —	Mort

La réalisation du traitement

Les propriétés chimiques des arséno-benzènes étant donc connues depuis plusieurs années, la toxicité du bismuth sérieusement étudiée et les expériences que nous venons de rapporter permettant de conclure à l'absence de toxicité du mélange arsenic-bismuth, MM. Sézary et Poamret réalisèrent cette association thérapeutique en se servant du bismuth soluble dont on disposait alors, le tartro-bismuthate de sodium de potassium ou luatol, auquel ils adjoignirent la base amino-arséno-phénol ou éparseno. Ces deux préparations avaient été, comme nous l'avons vu, expérimentées chez le lapin en injections intra-veineuses et les auteurs avaient pu conclure que la toxicité du mélange n'était pas plus élevée que celle du composant bismuthique seul.

La technique initiale consistait à aspirer dans la même seringue une ampoule d'éparseno et une ampoule de luatol, les doses étant de 12 centigr. 5 du produit arsenical et d'un centimètre cube de tartro-bismuthate, soit 10 centigrammes. Le mélange avait lieu immédiatement dans la seringue et la fixation du bismuth sur l'arsenic étant commencée, on poussait l'injection qui n'était ni

plus ni moins douloureuse que l'injection isolée de l'un des deux produits. « Il est peu probable, cependant, écrivent les auteurs à cette époque, que les deux corps se combinent et il s'agit d'un mélange plus que d'une combinaison. Mais la réaction ne manque certainement pas de se poursuivre dans les tissus et elle doit être à peu près terminée lorsque le médicament passe dans la circulation générale ».

Le traitement arséno-bismuthique fut appliqué également un peu plus tard, avec des techniques différentes, en France, par MM. Ravaut, Lacapère et Wallon, Pautrier, Clément Simon, Hudelo, etc... et à l'étranger, par May (de Montevideo), par Blake, Felke, Scherber, Tryb et Beuth.

Les résultats qui furent publiés à cette époque portaient sur des malades ayant reçu une première série complète de vingt injections et sur d'autres en cours de traitement. Et les avantages de cette médication se dégageant alors des faits, on vit que l'action sur les lésions cutanées secondaires était extrêmement rapide, même dans les cas où ces lésions étaient infiltrées, et que l'on assistait à la réduction, en peu de temps, de la réaction de Bordet-Wasserman. Cette médication trouvait de plus une indication majeure chez les malades arséno-résistants qui étaient rapidement blanchis par quelques injections du produit mixte. En outre, parmi les malades traités, aucun ne présentait de stomatite et les auteurs purent croire être arrivés au but qu'ils s'étaient proposés d'atteindre : intensifier le traitement d'assaut, blanchir les malades arséno-résistants et réaliser la prophylaxie de

stomatite bismuthique. Nous verrons que la continuation des essais devait démontrer que la stomatite n'était pas automatiquement supprimée du fait de l'adjonction des arséno-benzènes à la bismuthothérapie.

Quoiqu'il en soit, ces résultats furent pleinement concluants et devaient être le premier pas vers la réalisation beaucoup plus au point de ce traitement, qui fut obtenue quand apparurent les préparations de sels insolubles.

Lorsque ces suspensions huileuses de sels bismuthiques furent admises dans la thérapeutique en 1922, elles furent substituées aux solutions employées au début. On s'était rendu compte, en effet, qu'il n'y avait aucun avantage à continuer d'employer des préparations dont l'injection non seulement était assez douloureuse, mais encore occasionnait fréquemment des stomatites que l'arsenic ne pouvait prévenir.

Déjà MM. Favre et Longin avaient exprimé le désir, en présence des stomatites provoquées par le mercure, de voir l'arsenic prévenir ces complications. Mais il se révéla que dans l'association arséno-bismuthique l'arsenic n'avait, pas plus que dans son association au mercure, une action prophylactique comparable à son action curatrice. Des faits confirmatifs furent observés en 1922, par Ardin-Delteil à propos de la stomatite mercurielle et plus tard M. Widal et Mme Bertrand-Fontaine rapportèrent l'observation d'une stomatite fuso-spirillaire développée chez un sujet traité par le novar-séno-benzol.

La question perdit de son intérêt quand furent employés les sels insolubles avec lesquels on remarqua que la stomatite devenait plus rare et des hypothèses primi-

tives on put alors conclure prudemment qu'il était possible que l'arsenic ait une action prophylactique inconstante sur la stomatite.

M. Sézary utilisa à cette époque l'hydroxyde de bismuth et l'iodo-bismuthate de quinine. Il adopta comme produit arsenical le 914 en remplacement de l'éparséno et ses malades de la consultation de la Charité furent mis à ce traitement. Certains praticiens, ayant formulé des craintes en présence des doses massives de norvarséno benzol, avaient pensé et M. Lacapère avec eux, que l'on pouvait réduire les doses d'arsenic et continuer un traitement actif grâce à l'adjonction efficace du bismuth qui permettait de rester au-dessous des doses redoutables de 914 MM. Sézary, Ravaut, Gougerot et d'autres auteurs, n'ont pas cru que chez des malades qui supportaient bien l'arsenic, il pouvait y avoir lieu d'abaisser la dose d'arsenic en compensant cette diminution de l'activité thérapeutique par des injections supplémentaires de bismuth. Les craintes qui avaient été émises ne pouvaient s'entendre que pour des sujets peu résistants, supportant difficilement des doses de 914 supérieures à 45 ou 60 centigrammes. La peur des doses élevées de 914, à la condition qu'on ne dépasse pas les limites permises, constituait un préjugé fâcheux, préjudiciable aux malades. M. Marcel Pinard fit d'ailleurs une juste critique de cette méthode de traitement conjugué dans laquelle l'arsenic était injecté à des doses insuffisantes. L'arsenic devait demeurer la base du traitement, le bismuth n'étant qu'un adjuvant.

Un grand nombre d'auteurs se rangèrent à la pratique de ces injections combinées arséno-bismuthiques, en

employant le bismuth à des doses variables.

Nous allons exposer quelle est la technique des traitements mis en vigueur depuis 1923 à la consultation spéciale de la Charité, en partant de ce principe qu'il faut tenir compte, non seulement de la dose de bismuth, que l'on injecte, mais encore du rythme des injections. Il ne faut pas davantage perdre de vue que l'on ne peut pas obliger les malades à des injections répétées, leur prenant trop de temps ou leur étant trop onéreuses.

Pour les injections arsenicales, pendant la période des doses faibles et moyennes (15, 30, 45, 60 cgr.), l est fait au malade deux injections par semaine. Après l'injection de 60 centigrammes, chaque injection est espacée d'une semaine. La dose est ensuite augmentée jusqu'à 90 cgr. si le poids et l'état du malade le permettent et cette dose est répétée jusqu'à ce que la quantité totale d'arsenic injectée soit de 6 à 7 grammes par série.

Pour le bismuth qui est injecté simultanément. Il est fait deux ou trois injections par semaine d'hydroxyde ou d'iodo-bismuthate de quinine correspondant chaque fois à la dose d'environ 7 cgr. ou 13 cgr. de bismuth métal, selon la préparation employée. Il existe, en outre, dans le commerce, des ampoules d'hydroxyde plus concentrées. Ces ampoules « double dose » qui contiennent plus de deux fois la dose des ampoules ordinaires, permettent de réduire le nombre des injections intramusculaires à une ou deux par semaine, selon les possibilités. Le malade, recevant un même jour une injection intra-veineuse de 914 et une injection intra-musculaire de bismuth, n'est plus obligé de se déranger qu'une seconde fois dans la semaine

pour recevoir sa deuxième injection.

Depuis plus de six mois, un certain nombre de syphyligraphes et en particulier M. Sézary, M. Lacapère, utilisent ces préparations contenant 26 cgr. de bismuth métal sous forme d'hydroxyde. Deux injections hebdomadaires de 26 cgr. peuvent paraître élevées, elles sont cependant pratiquées couramment et ont toujours été bien tolérées par les malades : ils n'ont pas signalé d'asthénie, ils n'ont pas plus souffert de stomatite que les sujets injectés exceptionnellement avec les mêmes doses de bismuth seul, ils n'ont pas eu d'albuminurie et dans aucun cas, ils n'ont eu d'abcès.

Dans la pratique courante, on peut se contenter de faire l'injection bismuthique chaque fois que l'on pratique l'injection intra-veineuse arsenicale, c'est-à-dire deux fois par semaine, pendant les quinze premiers jours, puis une fois par semaine. Voici, pour fixer les idées, un tableau montrant la marche idéale du traitement :

1er jour ..	15 cgr. de 914	26 cgr. de bismuth-métal
4e jour ..	30 — —	26 — —
7e jour ...	45 — —	26 — —
11e jour ..	60 — —	26 — —
18e jour ...	75 — —	26 — —
25e jour ..	90 — —	26 — —
32e jour ..	90 — —	26 — —
39e jour ..	90 — —	26 — —
46e jour ..	90 — —	26 — —
53e jour ..	90 — —	26 — —

Ces doses s'entendent, bien entendu, pour des sujets de corpulence moyenne et exempts de tare. Si l'on affaire à un malade peu résistant, ou dont le foie ou les reins sont déficients, les doses seront modifiées en conséquence. On n'atteindra pas les 90 cgr. de novar et on se contentera d'injecter 13 cgr. de bismuth métal. De même dans les cas d'intolérance, et l'on conçoit aisément qu'il ne saurait y avoir un traitement uniforme pour tous les syphilitiques.

Après un repos variable selon la période à laquelle on agit, selon la virulence de la maladie et la façon dont s'effectue le virement de la réaction sérologique, le malade reçoit une ou plusieurs nouvelles séries pour consolider la première.

Nous devons signaler qu'en 1925, M. Ievaditi a expérimenté chez le lapin, MM. Fournier et Schwartz chez l'homme, un composé arséno-bismuthique obtenu en faisant agir le sel sodique du stovarsol sur le bismutho-tartrate sodico-potassique. Les résultats obtenus par ces auteurs et par M. Popoff ont été satisfaisants. Par contre les expériences et les observations cliniques faites en 1923 par M. Sézary et Pomaret leur ont montré l'infériorité manifeste du stovarsol, arsenic pentavalent, sur le 914 arsenic trivalent et il y a tout lieu de penser à la suite de ces recherches que la substitution du stovarsol au 914 dans le traitement général de la syphilis, non seulement n'offre aucun avantage, mais encore présente de sérieux inconvénients.

Il semble donc à l'heure actuelle, que l'on doive s'en tenir aux produits qui ont fait leurs preuves et dont l'ac

tion s'est montrée spécifiquement efficace. De plus, on n'a jamais observé en cours de traitement, de ces accidents décrits sous le nom de « neuro-récidives ». C'est qu'à l'action brutale de l'arsenic, à laquelle ils sont dûs, s'ajoute l'action durable et douce du bismuth qui prévient les retours offensifs du tréponème. À ce point de vue, il a été jugé inutile, chez les syphilitiques secondaires, de faire précéder le traitement arséno-bismuthique de quelques injections d'un sel de mercure ou de bismuth, car ces dermeres n'ont pour but que d'éviter les neuro-récidives qui, précisément ne se produisent pas avec le traitement mixte d'emblée.

Les avantages et les inconvénients de la méthode

Nous nous sommes efforcé, dans les pages précédentes de faire ressortir certains des avantages de l'association arséno-bismuthique. Qu'il nous suffise de rappeler, en les précisant, certains points. Cette médication réalise surtout la méthode de choix dans le traitement d'attaque des syphilis primaire ou secondaire. Elle joint en effet, à l'action rapidement tréponémicide de l'un et l'autre produit, le pouvoir remarquable qu'ont les arséno-benzènes de réduire en peu de temps la réaction de Bordet-Wasserman, fait très important si l'on considère que l'immense majorité des malades ne viennent au médecin que très tard, à une époque où déjà leur réaction est positive. Il est logique dans ces cas, de frapper vite et fort, l'association arséno-bismuthique répond à ce double but, puisqu'elle est formée des deux médications tréponémicides les plus énergiques.

Il est un point également très important, surtout au début, c'est la résistance du tréponème ou du malade à certains médicaments, et l'on ne voit plus, comme à l'épo-

que où l'on considérait l'arséno-benzène comme le traitement suffisant à lui seul, des malades traîner leurs lésions, pendant que leur réaction de Wasserman s'installe parce qu'ils sont réfractaires à l'action de l'arsenic.

Cette méthode présente donc des avantages énormes et les résultats qu'elle a permis d'obtenir, non seulement dans les syphilis précoces, mais encore dans les syphilis plus tardives, à l'époque des accidents tertiaires ou nerveux, seront exposés dans le chapitre suivant. Les petits inconvénients que peut présenter la méthode ne sont que très peu de chose comparés à ces avantages considérables. Ce sont ces inconvénients que nous allons étudier.

Étant formée de deux corps toxiques tous les deux, mais à des degrés différents, la combinaison devrait superposer leurs inconvénients communs; nous verrons qu'il n'en est rien.

Les accidents provoqués par les arséno-benzènes sont connus et bien décrits, nous ne les rappellerons que pour mémoire. Au premier plan se place ce phénomène si particulier auquel M. Milian a donné le nom de « crise nitritoïde », en raison de l'analogie de ses symptômes avec ceux que produit l'inhalation de nitrite d'amyle. La crise nitritoïde survient, soit pendant l'injection même, soit trois à dix minutes après. Elle est selon les cas plus ou moins intense, allant de la simple bouffée de chaleur subite avec légère anxiété, aux cas graves, convulsifs entraînant le coma.

La pathogénie de cet accident n'est pas encore élucidée, mais on peut cependant supposer qu'il ne relève pas de l'intoxication arsénicale. Les recherches de MM.

Jeanselme et Pomaret ont montré son analogie avec le choc hémoclasique et les auteurs ont également confirmé l'hypothèse des recherches de M. Milian qui incriminent l'acidité des humeurs et des médicaments.

Quoiqu'il en soit, les injections de 914 déterminent quelquefois cet accident et qu'il soit dû ou non à l'arsenic, il doit être envisagé et avoir sa place au premier plan des inconvénients des cures arsenicales. Grâce aux travaux de M. Milian, la médication de la crise nitritoïde est heureusement connue et par l'injection d'adrénaline. l'on ne demeure plus, impuissant en face des malades menacés de coma.

Il est d'autres inconvénients des arséno-benzènes, ce sont les éruptions, du simple érythème à la grande erythrodermie exfoliante, les réactions viscérales et, en particulier, les réactions atteignant le système nerveux et les ictères dont la parenté avec le traitement a été tellement discutée.

Les sels insolubles de bismuth utilisés actuellement peuvent produire des accidents beaucoup moins graves que ne le sont certains accidents arsenicaux. Le plus fréquent et le plus important de ces accidents est la stomatite ulcéreuse due à la pullulation de la symbiose fusospirillaire. La bouche des malades traités par le bismuth présente assez souvent des pigmentations dues au dépôt de bismuth réduit dans les papilles du derme : c'est le plus souvent un simple liseré noirâtre, débutant au collet d'une dent cariée ou à la base des incisives inférieures médianes, se généralisant rarement à tout le bord libre des gencives; on observe quelquefois des taches pigmen-

taires circonscrites qui occupent la muqueuse des joues, les lèvres, la langue, les gencives, le palais. Ces pigmentations doivent faire redouter la stomatite. Tel est le type des stomatites discrètes occasionnées par les sels insolubles de bismuth. Les stomatites étendues que l'on voyait autrefois, avec phénomènes généraux intenses, ulcérations diphtéroïdes, étaient surtout la rançon des sels solubles.

Il est des complications beaucoup moins importantes de la médication bismuthique : il n'est pas rare, en effet, de voir, à la fin d'une série, un malade présenter des signes d'anémie, de l'amaigrissement, se plaindre de courbature et de douleurs musculaires. Tous ces signes disparaissent dès que la médication est suspendue, de même que l'albuminurie passagère, qu'elle provoque parfois.

Etant donné l'ensemble de toutes ces complications plus ou moins à redouter, il serait logique de supposer que la médication arséno-bismuthique conjuguée dut être deux fois plus toxique qu'une médication isolée. Or, les expériences que nous avons relatées ont montré que la toxicité n'était pas plus grande quand on employait les deux produits simultanément. On ne saurait certes, en tirer une conclusion absolue, et si les premiers syphili-graphes qui ont eu le mérite d'associer l'arsenic au bismuth, expéraient éviter la stomatite en la traitant préventivement, les résultats des observations ultérieures leur ont montré à eux-mêmes l'inconstance des succès. Il est donc impossible de dire à l'heure actuelle, malgré les expériences concluantes du début, que l'arsenic administré concurremment au bismuth, empêche la stomatite de

se développer. Bornons-nous à reconnaître, qu'il a sur elle une action prophylactique indéniable.

Si bien qu'en somme, dans cette association, se produisent des avantages pour le malade, alors que les inconvénients des deux produits ne semblent pas être influencés, à part les inconvénients pour la muqueuse buccale du produit bismuthique.

Certains auteurs, et récemment M. Pinard à la Société de Dermatologie ont prétendu que si au cours d'un traitement associé, des accidents se produisaient, on ignorait quel était celui des deux produits qui les provoquait. Or, on sait très bien quels sont les incidents de traitement qui sont imputables à l'arsenic et quels sont ceux dont le bismuth est responsable. Si l'on a une stomatite, on interrompra le bismuth, de même que si une érythrodermie se déclare, elle aura plus de chances d'être arsenicale que bismuthique. Il est d'ailleurs, fréquent qu'un sujet intolérant à l'arsenic, le soit également au bismuth. (Jean-selme, Hudelo.)

En somme, les inconvénients réunis de l'arsenic et du bismuth ne sont pas plus importants que les inconvénients de chacun d'eux isolé. Chez des sujets pouvant se montrer totalement réfractaires, ou réagir mal à un traitement arsenical unique, il est possible que l'addition d'injections bismuthiques permette à l'arsenic de mieux « mordre » sur les tréponèmes, simple hypothèse d'ailleurs, car il est également possible que dans ces cas, l'action manifeste du traitement se réduise à la seule efficacité du composant bismuthique.

Résultats

La valeur d'un traitement antisyphilitique se juge, moins par ses effets immédiats que par ses résultats à longue échéance. Ceux-ci, en dernière analyse ne peuvent être mis en évidence que par l'examen du liquide céphalo-rachidien des malades. La plupart des malades dont nous avons publié les observations n'en sont pas encore arrivés à une période de leur syphilis, suffisamment avancée pour que l'on puisse les soumettre avec fruit à une ponction lombaire opportune. Etant donné la répugnance qu'ont les malades pour cet examen, on ne saurait leur imposer dans un seul but documentaire des ponctions répétées et ce n'est que vers la fin de la première année du traitement, après la constatation de la bonne tenue des réactions de Bordet-Wasserman pratiquées en série, qu'on se décide à examiner leurs réactions méningées de façon à se rendre compte s'ils sont définitivement stérilisés. Les résultats à longue échéance du traitement, avec le contrôle de la ponction lombaire, feront donc l'objet d'un travail ultérieur.

Ce qu'il est important de constater actuellement, ce sont les résultats obtenus aux périodes précoces de la

maladie, aux premiers mois de son évolution. Le traitement arséno-bismuthique d'ailleurs, ne doit pas, selon l'avis même de ceux qui l'ont préconisé et pratiqué, être poursuivi longtemps après qu'il a donné les effets que l'on attendait de lui : C'est essentiellement un traitement d'assaut.

Si par exemple, à la période secondaire, il a provoqué dès la première semaine une cicatrisation immédiate des lésions tégumentaires, une réduction rapide des séro-réactions, on devra faire une deuxième série de ce traitement après un mois de repos. La méthode idéale consisterait alors, à ce moment, à examiner les différents viscères du malade et surtout à explorer son liquide céphalo-rachidien. Si ces examens se révélaient normaux, on pourrait se contenter de faire ensuite des séries d'arsenic ou de bismuth seul, pour consolider le résultat acquis. Mais nous avons dit qu'il est difficile, dans la pratique, d'imposer aux malades des ponctions lombaires nombreuses. C'est pourquoi dans l'immense majorité des cas, la ponction lombaire n'est pratiquée, au cours du cycle syphilitique, qu'à une période où l'on a toutes chances de trouver l'infection éteinte. (Sézary.)

C'est la raison pour laquelle le nombre des séries mixtes initiales est le plus souvent étendu, de façon à augmenter le nombre des chances de guérison.

C'est donc naturellement quand il faut frapper vite et fort que le traitement arséno-bismuthique apparaît indiqué. Il doit être employé systématiquement dans la syphilis primaire et dans la syphilis secondaire. Nous n'étonnerons personne en disant qu'à la période pré-humorale,

il empêche la séro-réaction d'apparaître et nous verrons qu'à la période humorale de la syphilis précoce, les séro-réactions sont généralement devenues négatives après la première série.

Les effets obtenus sur les lésions des téguments, qu'il s'agisse de la lésion primitive, des éruptions secondaires ou des plaques muqueuses sont particulièrement concluants et la médication arséno-bismuthique agit avec une rapidité extrême sur des lésions cutanées même très infiltrées. C'est à l'action tréponémicide intense de l'un et l'autre produit, qu'elle doit ces effets rapides et toutes les fois où il a été possible de suivre la destruction des tréponèmes par le contrôle de l'ultra-microscope, on a constaté qu'après les premières injections, on ne trouvait plus de spirilles dans les frottis.

Mais à cette action cicatrisante intense, la médication a l'avantage de s'ajouter le pouvoir remarquable qu'ont les arséno-benzènes de réduire en peu de temps la réaction de Bordet-Wasserman. C'est un point très important si l'on considère les insuccès constatés à l'époque où l'on employait la médication arsenicale seule chez des malades se révélant par la suite arséno-résistants. On perdait un temps précieux qui rendait par la suite les réactions sérologiques beaucoup plus difficiles à réduire. Mais à côté de ces malades réfractaires à l'arsenic, il existe des cas où l'irréductibilité du Bordet-Wasserman semble due à des lésions nerveuses s'accompagnant d'une réaction ménagée. Dans ces cas, le traitement arséno-bismuthique mixte peut réussir alors que les traitements simples même très prolongés, ont échoué : l'observation N° XXV, bien que se

rapportant à un cas de syphilis relativement tardive en est un exemple digne d'intérêt. C'est un point qu'a bien mis en valeur le travail de M. Richon que nous avons déjà cité.

A côté de ces résultats aux périodes initiales de la syphilis, il en est d'autres qui ont été obtenus à des périodes plus tardives. C'est ainsi qu'une des indications essentielles de ce traitement, réside dans le traitement de la syphilis nerveuse. Dans certains cas d'hémiplégie par artérite syphilitique, s'il est employé dans les heures qui suivent le début de la paralysie, il peut amener la guérison complète en une quinzaine de jours. MM. Sézary et Benda en ont publié en 1924 un exemple très démonstratif.

Depuis 1922, M. Sézary a également expérimenté avec M. Barbé le traitement arséno-bismuthique dans le traitement de la paralysie générale, sous la forme éparseno-luatol. Ce traitement ne s'est pas montré plus actif que le 914 seul ou que le bismuth seul. Dans certains cas, la leucocytose céphalo-rachidienne a diminué, mais la réaction de Wasserman du liquide n'a pas été modifiée et l'évolution clinique n'a guère été influencée. Les résultats ont été publiés dans « l'Encéphale » en janvier 1926 et les auteurs ont émis l'hypothèse que l'inefficacité des traitements antisyphilitiques usuels dans la paralysie générale pouvait tenir moins à l'activité des médications, qu'à la façon dont elles étaient élaborées par les centres nerveux. C'est ainsi que le stovarsol, arsenic pentavalent, bien que moins fortement tréponémicide que le 914, leur a donné de bien meilleurs résultats.

A cette exception près, le traitement conjugué arséno-bismuthique paraît devoir être employé dans toutes les

circonstances où un syphilitique doit être soigné avec intensité et les résultats que nous n'oublions pas, obtenus dans le traitement de la syphilis conceptionnelle, sont encore des arguments qui plaident en sa faveur. Outre, les avantages obtenus du point de vue maternel chez les syphilitiques enceintes, en ce qui concerne la disparition de leurs accidents et la réduction de leur réaction de Wasserman, il demeure établi que l'enfant à naître bénéficie directement de la thérapeutique instituée chez sa mère et est exempt de lésions à sa naissance.

Tels sont les accidents ressortant de l'application de ce traitement. A part la réserve que nous avons faite pour la paralysie générale, il se révèle, après une-expérimentation qui date maintenant de cinq années, entièrement efficace.

Sans doute, il est difficile de se prononcer pour les raisons que nous avons exposées, sur l'avenir lointain des malades traités avec cette méthode. Nous pouvons dire cependant que les résultats immédiats sont excellents. Tout porte à croire qu'ils auront de la tenue et nous pourrions affirmer alors que nous possédons dans l'association arséno-bismuthique une arme qui, non seulement n'est pas plus dangereuse à manier que toutes les autres dont il est fait usage pour combattre la syphilis, mais encore est la plus puissante de toutes.

Observations

Ces observations ont été recueillies à la consultation du soir de la Charité. Nous avons jugé inutile des les multiplier et nous allons nous borner à en reproduire un nombre limité, que nous avons choisies pour représenter les cas types, c'est-à-dire que nous envisagerons les résultats du traitement arséno-bismuthique aux différentes périodes de la maladie, en allant de la phase pré-humorale aux syphilis plus tardives.

OBSERVATION I

L. M..., 25 ans

Vient à la consultation de la Charité, le 23 janvier 1922.

Il est porteur depuis 20 jours d'un chancre induré du sillon balano-préputial dans lequel on trouve des tréponèmes. Il existe une adénopathie inguinale bilatérale.

Il n'y a pas d'accidents secondaires. Il n'a reçu aucun traitement et le B. W. est fortement positif.

Il est mis au traitement mixte éparno-luatol, à raison de deux injections de chaque produit par semaine, les deux injections pratiquées le même jour. Au cours du traitement, on constate le 17 février que le chancre est cicacitrisé. Il n'y a ni stomatite, ni liseré gingival.

B-W le 17 février =Ho

le 6 mars =Ho

le 27 mars =Ho

Le malade est au repos après avoir reçu 13 injections bi-hebdomadaires d'arsenic et de bismuth. Il revient un mois après et on institue du 24 avril au 31 juillet une série d'injections de luatol, à raison d'une par semaine, les cinq dernières étant administrées par la voie veineuse. Au début de la série le BW donne comme résultat : $WB=H_3$ Hecht = H_5 . Il est négatif après la dernière injection.

Le malade revient après deux mois de repos, sa réaction est négative. On pratique des séries d'entretien par du luatol, d'abord, de l'iodo-bismuthate de quinine ensuite jusqu'en mai 1924. Six examens de sang sont faits pendant cette période et donnent le même résultat.

Du 14 novembre 1924 au 20 mars 1925, le malade reçoit une injection hebdomadaire d'iodo-bismuthate de quinine et dès la fin de cette série on commencera à pratiquer chez lui des examens de sang mensuels pour contrôler la tenue des réactions sérologiques. Une ponction lombaire faite le 17 juillet 1925 donne comme résultat :

Cellules : 0,8

Albumine : 0,22 (appareil de Sicard)

B.W. : négatif.

On fait reposer le malade pendant 4 mois, puis on institue chez lui une série de consolidation à l'hydroxyde de utsmuh, d'abord à dose ordinaire, puis à dose double, qui est bien tolérée et le traitement est arrêté pour le moment, le malade venant faire contrôler sa réaction sanguine tous les trois mois. Ces examens sont tous négatifs. Le malade n'accuse aucun trouble.

OBSERVATION II

Mme G. H..., 26 ans.

Cette malade a présenté un chancre génital en janvier 1921. Elle a été traitée avant l'apparition des accidents secondaires. Le B. W. était positif au début du traitement. Elle a reçu de janvier à juin une série complète de novarséno-benzol à la fin de laquelle sa réaction de Wassermann était négative.

Elle vient à la Charité le 27 mars 1922 n'ayant eu aucun traitement depuis la première série. Entre temps, elle a accouché en janvier 1922 d'un enfant né à terme ayant vécu deux heures. Elle attribue la mort de son enfant au manque de soins et dit avoir accouché seule, dans de mauvaises conditions.

A son arrivée à la consultation, un traitement arsenical est institué chez elle, sous la forme d'une injection d'éparséno deux fois par semaine. Le B.W. s'étant montré négatif, avant le début du traitement et après la réactivation par les premières injections, elle est mise au repos et ne revient que le 1^{er} décembre, enceinte de deux mois. A cette date, on trouve chez elle : B. W. = H8 — Hecht = H7. Elle reçoit pendant deux mois une injection d'éparséno par semaine. Cette série est immédiatement suivie d'une série bismuthique (iodo-bismuthate de quinine à raison de deux injections par semaine, jusqu'au total de douze. Le Le B.W. est négatif à la fin de cette période, le 25 juin 1923 et la malade est perdue de vue pendant plus d'un an.

Elle revient le 10 novembre 1924 et dit avoir accouché à terme, au mois de juillet 1923, d'un enfant normal accompagné d'un placenta également normal. Elle présente cette fois des réactions sérologiques fortement positives, elle a constaté depuis le début du mois, la

présence d'une ulcération arrondie sur sa grande lèvre gauche qui est œdématiée. Au pourtour de cette lésion on en constate d'autres non iodurées. La malade est enceinte de 7 mois.

En présence de ce cas de réinfection chez une malade, simplement blanchie par un traitement initial mal suivi, on institue chez elle un traitement mixte : une injection de 914 couplée avec une injection d'hydroxyde de bismuth, deux fois par semaine.

Du 10 novembre 1924 au 20 janvier 1925, elle reçoit ainsi 5 gr. 55 de 914 et 9 injections de bismuth.

Elle accouche à terme, le 27 janvier, d'un enfant ne présentant ni éruption ni splénomégalie. Le B.W. est redevenu négatif et l'est resté aux dates du 6 mars 1925 et du 28 janvier 1927 auxquelles la malade a été revue.

OBSERVATION III

S. M., 19 ans.

Vient à la consultation le 6 avril 1923 porteur d'un chancre de la verge datant de 6 jours. Il ne présente pas d'écoulements secondaires et est à la période pré-sérologique. Un examen de la sérosité du chancre, le 7 avril, y montre la présence de nombreux tréponèmes.

Il est mis au traitement mixte éparséno-luatoï à raison de deux injections par semaine, de chaque préparation. A la troisième le chancre est cicatrisé. Deux examens de sang pratiqués en cours de série, sont négatifs tous les deux.

Après un mois de repos le malade reçoit une seconde série, bien supportée. Les réactions se maintiennent négatives et le sont encore six mois après, à la fin d'une série de consolidation par des injections d'hydroxyde de bismuth.

Le malade a été perdu de vue depuis 1924.

OBSERVATION IV

Mme S. M..., 27 ans.

Malade ayant présenté en septembre 1921 un chancre génital accompagné d'adénopathie inguinale. Elle a été traitée au 8^e jour par un traitement mixte arséno-mercuriel. La réaction de Bordet-Wasserman n'a jamais été positive. Trois mois après la fin de la première série d'injections, elle en reçoit une seconde analogue, consolidée ensuite par quelques injections tous les mois de benzoate de mercure, jusqu'au mois d'août 1922.

Elle se présente à la consultation de la Charité le 13 novembre 1922. A cette date, elle n'a aucun accident clinique en évolution, ses reflexes tendineux et pupillaires sont normaux, ses réactions sanguines sont les suivantes : BW = H6 — Hecht = H7.

Elle est mise à l'éparséno bi-hebdomadaire pendant cinq semaines et reçoit à la suite, 12 injections d'hydroxyde de bismuth simple dose. A la fin de ce traitement, la réaction de Hecht est négative, la réaction de Wasserman se rapproche de la normale.

La malade a présenté entre la série arsenicale et les injections bismuthiques des épistaxis se répétant chaque soir pendant trois jours. Cela ne s'est pas reproduit depuis. Elle est revue en septembre 1923 et en janvier 1924 ; à ces deux visites le BW est négatif. Du mois de février au mois de juin 1925, elle reçoit un traitement d'entretien au bismuth. Pendant cette période, quatre examens de sang pratiqués ont été négatifs, sauf un qui, au moment d'une grippe a donné : BW = H4 — Hecht = Ho. Les reflexes de la malade vérifiés le 30 juin sont normaux et elle est mise au repos pendant six mois.

Elle revient le 11 décembre avec une réaction de Bordet-Wasserman fortement positive. Cet examen est vérifié

et donne le même résultat lors de la deuxième recherche. On institue alors chez la malade un traitement mixte : 914 et hydroxyde de bismuth, à raison de deux injections par semaine de chaque produit. A la fin de la série pendant laquelle elle a reçu 5 gr. 55 de 914 et 16 injections de bismuth, elle a le 6 avril un BW qui est rapidement redevenu normal.

La malade est revue après six mois de repos, ses réactions n'ont pas varié et elle est actuellement en train de terminer une série de consolidation par une injection hebdomadaire d'hydroxyde de bismuth double dose qu'elle supporte très bien et sans aucune fatigue.

OBSERVATION V.

Mlle T. E..., 24 ans

Vient se présenter à la consultation le 25 mai 1923 parce que son ami est malade

Elle ne présente aucune lésion cutanée ou muqueuse. Ses reflexes sont normaux. B. W. fortement positif.

Elle est mise d'abord au 132, puis au 914 seul dont elle reçoit 5 gr. 70. Pendant cette période qui dure 10 mois, ses réactions sérologiques ont présenté des sautes brusque et des écarts accentués. C'est ainsi que l'on trouve:

Le 25 mai 1923 = W=H 0

H=H 0

Le 6 juillet 1923 W=H 8

H=H 8

Le 6 août 1923 W=H 7

H=H 8

Le 5 octobre 1923 W=H 8

H=H 0

Le 28 février, à la fin de la série de 914

W=H 0

H=H 0

Le 29 avril W=H 7

H=H 7

Après un repos écourté, on institue une nouvelle série de 914 atteignant le total de 7 gr. 65 d'arsenic, puis une seconde de 6 gr. 50 pendant le cours desquelles le BW refuse toujours de se fixer et va d'une extrémité à l'autre de l'échelle.

Le 30 juin 1925, la malade est mise au traitement mixte conjugué par le 914 et l'hydroxyde de bismuth simple dose. A la fin de cette série, le 1^{er} octobre, la réaction sanguine est négative et le demeure, ainsi qu'ont pu permettre de le constater les examens suivants échelonnés à plusieurs mois d'intervalle.

Le malade a reçu depuis deux séries de consolidation par des injections bismuthiques à double dose et la réaction de Bordet-Wasserman n'a plus varié.

OBSERVATION VI.

M. G..., 26 ans.

Venu à la consultation le 13 juillet 1923. Il est allé voir un médecin 7 mois avant parce qu'il présentait des plaques muqueuses buccales. Le BW était positif. Il a reçu 8 injections intra-veineuses de 914, ayant amené la disparition de ses accidents muqueux. Il n'a aucun trouble des réflexes à la date où il vient consulter.

Il se présente avec un BW positif et est mis au traitement arsenical par le 914 dont il reçoit une injection par semaine, jusqu'à dose totale de 7 gr. 05. Seule, la dose de 90 centigr. n'a pu être répétée chez lui, le malade s'étant plaint, à la suite de cette injection, de vomissements dans la nuit. A la fin de cette éri, les réactions sont : $W = H 6$; $H = H 6$. Trois autres séries sont pratiquées, séparées par des intervalles de repos de deux mois. Les examens de sang pratiqués pendant le cours de ces séries ou à leur terminaison, montrent, comme dans le cas de l'observation précédente, un

flottement et de grandes oscillations de la réaction qui passe de W o à H 8 avec une grande facilité.

Seuls, les deux derniers examens, contemporains de la plus récente série arsénicale, sont négatifs. Cette série terminée le 15 mai 1925 est suivie d'une série mixte : 914 et hydroxyde de bismuth. Le BW à la suite de cette modification se fixe et demeure négatif deux mois après.

Le malade a reçu depuis des traitements de consolidation par des injections bismuthiques à double dose. Il est actuellement en cours de série et son Bordet-Wasserman demeure négatif.

OBSERVATION VII.

W. E., 42 ans.

Vient le 20 décembre 1923. Il a présenté en octobre un chancre induré du sillon balano-préputial. Le chancre est encore visible et s'accompagne d'une roséole à éléments papuleux. Un examen de la sérosité du chancre y montre la présence de tréponèmes. Les réactions sanguines ont les suivantes : BW=Ho — Hecht=H2.

Le malade est mis au traitement éparséno-luatol bi-hebdomadaire. Après la troisième injection le chancre est cicatrisé. A la sixième, le malade présente une gingivite sérieuse nécessitant l'abandon de la médication bismuthique. On prolonge alors la durée de la série arsénicale et l'on atteint 20 injections d'éparséno. Après la dernière, le 3 mars, son BW a complètement viré et est négatif. Le malade est mis au repos pendant deux mois et on reprend le traitement en juin par une première série de 914, dont il reçoit 4 gr. 50, puis par une seconde de 4 gr. 65 terminée le 28 octobre 1923.

Il ne présente aucun accident pendant toute cette période, le traitement est bien supporté.

Il revient périodiquement faire contrôler l'état de ses réactions sérologiques qui sont demeurées négatives en juillet 1924, pendant les années 1925 et 1926 et le sont encore le 25 janvier 1927.

OBSERVATION VIII.

B. H..., 25 ans.

Il dit avoir présenté en octobre 1915 un chancre du méat traité à l'hôpital Saint-Louis jusqu'en avril 1917 par 20 injections de cyanure, puis par 6 séries de 8 injections d'huile grise. Il ignore l'état de sa réaction de Wasserman à cette époque. Depuis avril 1917 jusqu'à la date où il vient consulter, il n'a eu aucun traitement. Il s'est marié en 1920, a eu deux enfants venus à terme et normaux. Ils sont vivants et ne présentent aucun stigmate d'hérédosyphilis leur BW est négatif ainsi que celui de leur mère.

Le malade vient consulter parce que depuis la fin de l'année 1920, il ressent des douleurs fulgurantes au niveau de la jambe gauche. Les douleurs surviennent par périodes et sont de plus en plus violentes au fur et à mesure qu'elles se renouvellent. A la fin de l'année 1923, il remarque une augmentation de volume de son genou gauche entraînant un léger degré d'impotence fonctionnelle. Les examens pratiqués à cette époque permettent de conclure à des phénomènes d'ostéite. Les réflexes sont normaux.

A son arrivée à la consultation de la Charité, le malade ressent toujours ces douleurs. L'examen du sang donne comme résultat : BW = H₄ — Hecht = H₄.

Il reçoit du 13 juin au 20 août deux séries d'injections d'iodo-bismuthate de quinine. Les douleurs disparaissent dès les premières injections. Après la 20^e, le BW est fortement positif et le demeurera encore après deux nouvelles séries de 20 injections. Le résultat est con-

trôlé par cinq examens échelonnés pendant toute la durée de cette période. On décide alors de soumettre le malade au traitement mixte 914 et hydroxyde de bismuth.

Il reçoit du 17 novembre 1925 au 8 juin 1926 deux séries de 6 gr. 75 de 914 accompagnées d'injections bismuthiques simultanées. Pour la seconde série on emploie des ampoules à double dose. Le BW est encore positif. Ce n'est qu'après une troisième série de traitement mixte intensif que l'on obtient le premier virement de la réaction qui à la date du 4 février donne : BW—H8—Hecht=H8. Le malade est mis au repos et on recommence bientôt une nouvelle série pour tenter de consolider ce résultat. Il est actuellement en cours de traitement.

OBSERVATION IX

Tr. A..., 32 ans.

Vient à la consultation le 4 juillet 1924

Ce malade a présenté en octobre 1920 un chancre de la verge suivi de l'apparition de roséole et de plaques muqueuses avec BW positif. Il a été traité par 7 séries de novarsénobenzol de janvier 1921 à février 1924, la réaction de Wasserman étant devenue négative à la fin de la dernière série.

Le malade vient consulter parce que depuis deux mois il a constaté l'installation progressive d'une impotence fonctionnelle du bras droit, accompagnée de phénomènes douloureux au membre inférieur du même côté. On trouve à l'examen un étot spasmodique marqué des membre droits et un léger degré de paralysie faciale droite, le territoire du facial supérieur étant peu atteint. Il existe un signe de Babinski, à droite, une exagération de réflexes rotuliens et achilléens accom-

pagnés de clonus. Les reflexes gauchés sont vifs. Il n'y a pas d'inégalité pupillaire, pas de signe d'Argyll-Robertson, aucun autre trouble de la série tabétique. On pratique à son arrivée un BW qui est positif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. La ponction lombaire indique de plus une lymphocytose marquée : 42,6 et 0,80 d'albumine à l'appareil de Sicard.

Le malade est mis au traitement mixte fort et après avoir reçu 6 gr. de 914 et 11 injections d'hydroxyde de bismuth, son BW vire à H 8, tandis que la réaction de Hecht reste à Ho. Une seconde série de 6 gr. 65 de novar-négative les deux réactions. Cette série terminée en septembre 1924, a été suivie pendant un intervalle de deux années par quatre autres séries, mixtes aux mêmes doses. La dernière seule a comporté des injections bismuthiques à double dose. Pendant toute cette période, cinq examens de sang ont été pratiqués, montrant la réaction redevenue normale.

Une ponction lombaire faite en mai 1926 a révélé un liquide céphalo-rachidien également normal. Les reflexes pupillaires vérifiés à plusieurs reprises sont demeurés normaux.

OBSERVATION X

R. A..., 23 ans.

Vient consulter le 28 octobre 1924. Il présente un chancre en voie d'épidermisation du fourreau. Sa date d'apparition remonte à deux mois. Il existe une adénopathie inguinale typique. La recherche des tréponèmes au niveau de la lésion est positive. Le malade présente en outre des syphilides papuleuses de la région abdominale, il est asthénisé, se plaint de céphalée, l'examen de sa gorge montre l'existence d'une angine vermillon. Après avoir pratiqué la réaction de Bordet-Wassermann

qui est positive, on met le malade au traitement mixte, Il reçoit 6 gr. de 914 et 11 injections d'hydroxyde de bismuth. A la fin de la série, il n'existe plus aucune trace des accidents, le BW est négatif.

Après trois semaines de repos, il reçoit une seconde série comportant 6 gr. 15 d'arsenic, puis une troisième. Le Bordet-Wasserman demeure négatif.

Le malade est actuellement au cours d'un traitement d'entretien par injections bismuthiques à double dose.

OBSERVATION XI

Mme R. H..., 21 ans.

C'est la femme du malade précédent. Elle est convoquée à la consultation le 31 octobre 1924. Elle présente une roséole fruste accompagnée d'une angine vermillon avec exulcération de l'amygdale gauche. Son BW est positif; elle est mise au traitement mixte. Elle reçoit une série comportant 6 gr. de 914 et 11 injections d'hydroxyde de bismuth. A la fin de cette série le 16 janvier 1925, les réactions sont négativées.

La malade est alors enceinte de 7 mois. Elle entre à la Maternité où elle reçoit jusqu'à la dernière quinzaine de sa grossesse une seconde série arséno-bismuthique. Elle accouche à terme d'un enfant normal, le placenta ne présente rien de particulier; son B.W. est toujours négatif.

Elle vient reprendre son traitement à la Charité six semaines après et reçoit deux séries d'injections de 914. La dose de 75 centigrammes s'accompagne à deux reprises différentes d'une légère crise nitritoïde avec hausses. En considération de ce fait, on supprime chez elle l'arsenic et elle recevra du mois d'avril 1926 au mois de mai 1927 trois séries de 12 injections d'hydroxyde de bismuth double dose. Les réactions séro-

logique sont contrôlées périodiquement et demeurent négatives.

L'enfant a été examiné et ne présente aucune tare. Cependant, étant donné la coïncidence du début de la grossesse avec l'infection maternelle, on a pratiqué chez lui un examen de sang qui a donné un résultat faiblement positif. On l'a soumis à des injections de sulfarsénol ont été bien tolérées. Il ne présente actuellement rien de particulier.

OBSERVATION XII

D. R..., 19 ans.

Vient consulter le 4 novembre 1924 parce qu'il présente des lésions érosives de la verge, du type secondaire. Ces lésions s'accompagnent d'une roséole du tronc et des cuisses. Il existe un ganglion épitrochléen à gauche. Le B.W. est fortement positif.

On institue le traitement mixte. Après la troisième injection les lésions sont cicatrisées, la roséole à peine perceptible. A la fin de la série qui comporte 6 gr. 60 de 914 et 11 injections d'hydroxyde de bismuth, la réaction de Wasserman est négative.

Le malade en est actuellement à sa quatrième série, les réactions sérologiques se maintiennent et il ne présente aucun accident.

OBSERVATION XIII

Mlle G. L..., 20 ans.

Vient consulter le 25 novembre 1924. Elle présente des lésions superficielles de la vulve, une angine vermillon.

Il existe une adénopathie épitrochléenne bilatérale. Il n'y a pas de roséole.

La réaction de Wasserman pratiquée à son arrivée est fortement positive.

Elle reçoit 6 gr. 75 de 914 et 11 injections d'hydroxyde de bismuth. A la fin de la série le BW est négatif.

Après la seconde série la réaction n'a pas varié.

La malade est fatiguée, présente des signes de prétuberculose pour lesquels elle sera envoyée en mai 1926 dans un préventorium. C'est pour cette raison que l'on supprime chez elle le bismuth et qu'on la soumet à trois séries successives de novarsénobenzol séparées par des périodes de repos écourtée. Les examens de sang pratiques à l'issue de ces trois séries ont été négatifs.

OBSERVATION XIV

P. N..., 23 ans.

Vient consulter le 9 décembre 1924.

Il présente un chancre du méat avec adénopathie et des lésions cutanées acnéiformes de la région abdominale.

Il se plaint de céphalée occipitale. A son arrivée, la

réaction de Wasserman est fortement positive et le

reste après une série comportant 6 gr. 60 de 914. On

institue alors un traitement mixte et à la fin de la pre-

mière série, le BW est négative. Le malade reçoit deux

nouvelles séries après lesquelles il est mis au repos pen-

dant trois mois.

A son retour les réactions sont toujours négatives et on

se borne à lui faire 15 injections d'hydroxyde de bis-

moth. Le traitement est interrompu depuis le 8 janvier

1926. Le malade est venu faire examiner son sang trois

fois au cours de l'année dernière, les réactions de Bor-

det-Wasserman et de Hecht demeurent fixées à H8.

OBSERVATION XV

C. H..., 40 ans.

Il est porteur de deux chancres indurés du sillon balano préputial datant de 10 jours environ. On y trouve de

nombreux tréponèmes. Il n'y a pas de roséole.

Le BW n'a pu être fait au début du traitement et n'a été pratiqué qu'après la quatrième injection mixte. Il est négatif et sera vérifié à la fin de la série comportant 6 gr. 30 de 914 et 11 injections d'hydroxyde de bismuth. Après une période de repos, le malade reçoit une série d'arsenic seul suivie de 15 injections bi-hebdomadaires de bismuth. Trois examens de sang pratiqués au cours de ce traitement sont négatifs.

Le malade revient trois mois après et reçoit une série prolongée de bismuth après lesquelles il est mis au repos pendant six mois. Dans cet intervalle, il est revenu chaque mois faire contrôler sa réaction de Wasserman, qui n'a pas varié. Il est actuellement en train de recevoir une série d'entretien et le BW pratiqué le 29 mars 1927 donne : BW=W 8; Hecht=H 8.

Le malade ne présente aucun trouble, ses réflexes ont été vérifiés normaux.

OBSERVATION XVI

Mme M. V..., 23 ans.

Vient consulter le 20 février 1925. Elle dit avoir présenté récemment une ulcération de la région génitale disparue après une injection intra-veineuse pratiquée en ville. Son BW aurait été positif. Il n'existe plus actuellement aucune lésion visible.

La malade a accouché à terme en 1920 d'un enfant présentant à la naissance une éruption généralisée et en 1921 d'un second enfant présentant également des lésions cutanées. Tous deux sont morts dans la première année.

Le Bordet-Wasserman pratiqué chez cette malade à son arrivée donne les résultats suivants : BW=W₂ — Hecht=Ho. Elle est mise au traitement mixte et ce n'est qu'à la fin de la seconde série que ses réactions deviennent négatives. Elle est alors enceinte de deux mois.

Elle reçoit, après six semaines de repos une nouvelle série mixte, on pratique à deux mois d'intervalle deux examens de sang qui sont négatifs et on la soumet à une série de consolidation uniquement composée d'injections bismuthiques.

Elle accouche à terme le 5 octobre 1925 d'un enfant vivant, pesant 2 kilogr. 800 et ne présentant aucune lésion. Cet enfant est traité par les soins de la Maternité. La malade a reçu depuis son accouchement une seule série d'hydroxyde de bismuth à la fin de laquelle sont Bordet-Wasserman a été vérifié négatif.

OBSERVATION XVII

M. D..., 30 ans.

C'est le mari de la malade précédente. Convoqué à la consultation le 27 février 1925, il déclare avoir présenté en 1916 un chancre de la verge traité par 15 injections intra-veineuses et quelques injections intra-musculaires. Il présente une plaque de leucoplasie à la joue gauche, ses reflexes sont normaux, ses réactions sérologiques négatives.

On a pratiqué chez lui une série de traitement mixte suivie et continuée actuellement encore par des injections d'hydroxyde de bismuth. Son BW demeure négatif.

OBSERVATION XVIII

D. J..., 24 ans

Vient consulter le 24 avril 1925 parce qu'il a présenté, il y a un mois et demi, après trois semaines d'incubation, deux chancres préputiaux ayant déterminé un phymosis inflammatoire.

Actuellement le phymosis persiste mais permet cependant de découvrir les chancres qui sont ulcéreux, indolores à

la pression, reposant sur une base légèrement indurée. On ne voit pas trace de roséole, le malade n'y a pas prêté attention.

On pratique trois examens consécutifs à l'ultra-microscope et l'on ne voit pas de tréponèmes. On pratique un premier examen de sang qui donne comme résultat : $BW = H8$ — Hecht = $H4$, puis un second qui donne : $BW = H2$ — Hecht = $H0$. On institue alors chez lui un traitement mixte arséno-bismuthique. Après la quatrième injection les chancres sont cicatrisés, à la fin de la série, le BW est négatif. Il en est de même après une seconde série. Le malade se repose alors deux mois et reçoit ensuite successivement 12 injections bismuthiques, puis une série complète de 914. La dernière injection a été faite le 10 novembre 1926.

Depuis, chaque mois un examen de sang a été pratiqué qui a montré la bonne tenue des résultats.

OBSERVATION XIX

H. H..., 32 ans.

Vient consulter le 10 juillet 1925.

Il a présenté quinze jours avant, une roséole marquée et des plaques muqueuses buccales avec BW positif.

Il existe une adénopathie épitrochléenne bilatérale.

On institue chez lui le traitement arséno-bismuthique.

Après la première dose de 90 cgr. de 914, il présente pendant trois jours un prurit généralisé violent, sans érythrodermie. On continue le traitement par l'hydroxyde de bismuth seul.

Après la 12^e injection une tentative de reprise du traitement mixte doit s'interrompre en raison des phénomènes d'intolérance que présente le malade dès qu'on atteint la dose de 75 cgr. On se résout à augmenter les doses de bismuth et c'est ainsi qu'à la date du 30 septembre, le

malade a reçu 6 gr. 30 de 914 et 25 injections d'un centimètre cube d'hydroxyde de bismuth.

L'examen du sang pratiqué à ce moment est négatif et le reste au cours de 7 examens successifs échelonnés pendant la durée des séries bismuthiques auxquelles on soumet le malade.

Il est actuellement en cours de traitement, supporte bien le bismuth et ne présente aucun accident.

OBSERVATION XX

V. J..., 18 ans.

Vient à la Charité le 15 septembre 1925, porteur d'un chancre induré, datant d'un mois, du sillon balano-préputiel et accompagné de roséole.

Il déclare avoir reçu 3 injections de cyanure.

Son Bordet-Wasserman est fortement positif.

Il est mis au traitement le 15 septembre; il reçoit 6 gr. de 914 et 13 injections d'iodo-bismuthate de quinine.

A la fin de la série des réactions sont négatives.

Il a reçu depuis deux séries nouvelles et trois examens de sang ont été pratiqués qui ont montré la fixité du BW.

OBSERVATION XXI

Mme B. M..., 19 ans.

Envoyée le 2 mars 1926 par la Maternité de la Charité où elle vient de faire une fausse couche de six mois et demi.

Elle n'a aucun antécédent avéré, aucun renseignement sur l'état de son enfant. On a pratiqué à la Maternité un examen de sang à la suite duquel elle a reçu deux injections de 914.

Sa réaction de Wasserman vérifiée à son arrivée à la consultation est fortement positive. Elle est immédiatement mise au traitement arséno-bismuthique et à la fin de la série son BW a viré.

Après deux mois de repos, elle commence une seconde série interrompue en raison de l'apparition d'un ictère. La malade se repose quelque temps et à son retour on la soumet à une série d'injections d'hydroxyde de bismuth à double dose.

Elle ne présente aucun accident et ses réactions sérologiques sont toujours négatives.

OBSERVATION XXII

W. E..., 24 ans.

Malade n'ayant aucun antécédent avéré mais ayant été traité trois ans auparavant à l'hôpital Necker à la suite de réaction de Wasserman trouvée positive lors d'un séjour qu'il fit dans cet hôpital. Il aurait reçu à cette époque 19 injections intra-veineuses et 15 injections intra-musculaires. Un BW pratiqué en 1925 aurait été négatif.

Il vient consulter à la Charité le 23 avril 1926 parce qu'il présente une lésion circonscrite du fourreau, une plaque diphthéroïde sublinguale et une ulcération de la muqueuse de la joue gauche.

Ses réflexes sont normaux, l'examen de sang pratiqué à son arrivée donne comme résultat : BW=H8—Hecht=H0.

Il est mis au traitement mixte : 914 et hydroxyde bismuth suivant le rythme habituel de deux injections de chaque produit par semaine. Dix jours après le début du traitement, les lésions de la langue et de la verge ont disparu, les réactions de Wasserman et de Hecht sont positives et le resteront à la fin de la série qui comporte 6 gr. 85 de 914 et 16 injections d'hydroxyde de bismuth.

Après deux mois de repos, une seconde série est commencée aux mêmes doses et négative les deux réactions. Le malade qui est actuellement en période de repos a reçu

une troisième série à l'issue de laquelle l'examen sérologique a montré que les réactions n'avaient pas varié (1^{er} avril 1927).

Le malade a éprouvé un peu de fatigue après une injection de 90 cgr. de 914 au cours de la seconde série.

OBSERVATION XXIII

B. J..., 29 ans.

Malade ayant eu un chancre de la verge traité au 8^e jour par quelques injections intra-veineuses de cyanure. Il n'a présenté ni roséole ni plaques muqueuses. Aucun examen de sang n'a été pratiqué à cette époque et le malade est resté sans traitement depuis la cicatrisation de son chancre jusqu'en 1924. Il a reçu à cette époque 4 injections de 914.

Il se présente à la Charité le 17 septembre 1926. Son BW est fortement positif, ses reflexes sont normaux.

Il reçoit une série de novarséno-benzol associée à une série d'hydrxyde bismuthique double dose et à la fin de cette série, le 16 novembre, ses réactions sérologiques ont viré et sont négatives.

Le malade est actuellement en cours de traitement par la même association et ne présente aucun accident.

OBSERVATION XXIV

Mme L. E..., 36 ans.

Venue le 18 janvier 1927. Elle est mariée depuis 1909.

Au moment de son mariage son mari était syphilitique depuis 10 ans et n'avait jamais reçu aucun traitement. Il est actuellement paralytique général depuis deux ans.

La malade n'a jamais présenté aucun accident. Elle a une fille âgée de 15 ans dont le BW est partiellement positif. Ses reflexes sont vérifiés normaux à son arrivée, on prati-

que un examen de sang qui donne comme résultat : BW=Ho—Hecht=Ho et l'on institue chez elle un traitement mixte arséno-bismuthique. A la fin de la série le 5 avril, la réaction sérologique est négative. Elle est actuellement en période de repos.

Cette malade a présenté, à quatre reprises, au cours du traitement, une diminution légère de sa pression artérielle.

OBSERVATION XXV

(Observation publiée par M. Sézary dans le *Progrès Médical* du 7 décembre 1926):

Il s'agit d'un malade âgé de 35 ans, syphilitique depuis sept ans, venu se présenter à la consultation de la Charité en 1924. Insuffisamment traité au début, il a les séro-actions de Wasserman et de Hecht fortement positive, ses reflexes achilléens sont abolis, mais il n'y a pas d'autre signe clinique de syphilis nerveuse. Son liquide céphalorachidien contient 9 leucocytes par mmc., 32 centigrammes d'albumine à l'appareil de Sicard; les réactions de Wasserman et du benjoin y ont négatives. On a fait à ce malade un traitement persévérant. Il a reçu en effet successivement 24 ampoules d'éparséno en injections intra-veineuses, 20 ampoules de luatol, 14 injections intra-veineuses d'éparséno suivies de 20 injections de galismuth, 7 gr. 05 de 914 en injections intra-veineuses, 6 gr. 30 du même produit, 6 injections de calomel, 10 injections de calomel, 30 ampoules d'iodo-bismuthate de quinine, sans que ses séro-réactions n'aient cessé d'être positives. C'est alors que l'on institue chez lui un traitement arséno-bismuthique (8 gr. 50 de novar et 21 ampoules d'hydroxyde de bismuth à 13 centigrammes). Peu après, ses réactions de Wasserman et de Hecht, sont, pour la première fois depuis qu'il est traité, deve-

nues négatives. On a fait, peu après, une nouvelle série de traitement mixte avec 7 gr. 50 de novar et 20 injections de muthanol; les séro-réactions se sont maintenues négatives.

Le malade a remarquablement bien toléré les traitements intensifs auxquels il a été soumis, et l'affection nerveuse dont il était menacé n'a pas évolué.

Si la séro-réaction du sang se maintient négative, une nouvelle ponction lombaire sera pratiquée dans quelques mois et il y a lieu d'espérer que son liquide céphalo-rachidien sera redevenu normal ou ne contiendra plus qu'un léger excès d'albumine.

*
**

Actuellement, chez soixante-dix-huit malades atteints de syphilis primaire ou secondaire venus se présenter à cette consultation dès le début de leur maladie et n'ayant été soumis à aucun traitement antérieur, l'emploi thérapeutique de la médication arséno-bismuthique permet de donner les résultats statistiques suivants :

Chez six malades traités à la période pré-sérologique, la lésion primitive s'est rapidement cicatrisée après quelques injections. La réaction de Bordet-Wasserman est restée négative.

Cinquante-deux malades porteurs d'accidents secondaires et dont les réactions sérologiques étaient positives ont été négativés, par la première série de traitement mixte. Chez tous ces malades les lésions cutanées ont disparu entre la troisième et la quatrième injection.

Chez quatre malades, la réaction de Bordet-Wasser-

man n'a viré qu'après la seconde série d'injections arsénobismuthiques.

Chez les six derniers malades, cette réduction a été constatée au cours de la troisième série du traitement pour quatre d'entre eux, et à la fin de la série pour les deux autres.

Il est à signaler que le traitement n'a pas toujours été suivi très correctement par tous les malades dont nous avons envisagé le cas, et un grand nombre d'entre eux ne sont venus recevoir leurs injections que d'une façon irrégulière. C'est le cas des dix derniers malades qui, à plusieurs reprises au cours de leur traitement sont restés dix et douze jours sans recevoir d'injection.

Conclusions

1° La médication arséno-bismuthique constitue une association thérapeutique qui a pu être appliquée à l'homme à la suite d'essais expérimentaux effectués sur le lapin et que nous relatons dans ce travail.

2° Cette médication doit être composée d'une dose normale d'arsenic et d'une dose normale de bismuth administrées simultanément. Il ne saurait être question à sa faveur, de réduire la dose de l'un des deux composants.

3° C'est essentiellement une médication d'assaut qui agit rapidement et profondément sur les lésions syphilitiques. Elle trouve ses principales indications :

1) à la période primaire où elle constitue le traitement abortif le plus puissant;

2) à la période secondaire où sauf quelques rares exceptions la réaction de Bordet-Wasserman est négative après une seule série et où elle constitue le traitement de choix.

3) dans certaines circonstances de la syphilis tardive où il faut frapper vite et fort comme dans les cas d'artérite oblitérante des centres nerveux.

Vu : le Doyen
H. ROGER

Vu : le Président de Thèse
JEANSELME

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY

